

PROCESS FOR PRODUCING PYRAZOLOPYRIMIDINONES AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS COMPRISING SUCH COMPOUNDS

Patent number: HU61312
Publication date: 1992-12-28
Inventor: BELL ANDREW SIMON; BROWN DAVID; TERRETT NICHOLAS KENNETH
Applicant: PFIZER
Classification:
- **International:** C07D487/04; A61K31/635
- **european:** C07D487/04
Application number: HU19910002061 19910620
Priority number(s): GB19900013750 19900620

Also published as:

- EP0463756 (A1)
- LU90360 (A9)
- JP6041133 (A)
- IE912094 (A1)
- FI913017 (A)

[more >>](#)

Abstract not available for HU61312

Abstract of corresponding document: **EP0463756**

Compounds of the formula: <CHEM> wherein R<1> is H, C1-C3 alkyl, C3-C5 cycloalkyl or C1-C3 perfluoroalkyl; R<2> is H, C1-C6 alkyl optionally substituted by OH, C1-C3 alkoxy or C3-C6 cycloalkyl, or C1-C3 perfluoroalkyl; R<3> is C1-C6 alkyl, C3-C6 alkenyl, C3-C6 alkynyl, C3-C7 cycloalkyl, C1-C6 perfluoroalkyl or (C3-C6 cycloalkyl)C1-C6 alkyl; R<4> taken together with the nitrogen atom to which it is attached completes a pyrrolidinyl, piperidino, morpholino, or 4-N-(R<6>)-piperazinyl group; R<5> is H, C1-C4 alkyl, C1-C3 alkoxy, NR<7>R<8>, or CONR<7>R<8>; R<6> is H, C1-C6 alkyl, (C1-C3 alkoxy) C2-C6 alkyl, hydroxy C2-C6 alkyl, (R<7>R<8>N)C2-C6 alkyl, (R<7>R<8>NCO)C1-C6 alkyl, CONR<7>R<8>, CSNR<7>R<8> or C(NH)NR<7>R<8>; R<7> and R<8> are each independently H, C1-C4 alkyl, (C1-C3 alkoxy) C2-C4 alkyl or hydroxy C2-C4 alkyl; and pharmaceutically acceptable salts thereof, are selective cGMP PDE inhibitors useful in the treatment of cardiovascular disorders such as angina, hypertension, heart failure and atherosclerosis.

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide



(19) Országkód

HU



MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG

MAGYAR
SZABADALMI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

218 945 B

- (21) A bejelentés ügyszáma: 2061/91
 (22) A bejelentés napja: 1991. 06. 20.
 (23) Módosítási elsőbbség: 1994. 07. 01.
 (30) Elsőbbségi adatok:
 9013750.6 1990. 06. 20. GB

- (51) Int. Cl.⁷
C 07 D 487/04
 A 61 K 31/635
 A 61 P 9/00

- (40) A közzététel napja: 1992. 12. 28.
 (45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
 Közlönyben: 2001. 01. 29.

(72) Feltalálók:

Bell, Andrew Simon, Deal, Kent (GB)
 dr. Brown, David, North Canterbury, Kent (GB)
 dr. Terrett, Nicholas Kenneth, Deal, Kent (GB)

(73) Szabadalmas:

Pfizer Inc., New York, New York (US)

(74) Képviselő:

Kerény Judit, DANUBIA Szabadalmi és Védjegy
 Iroda Kft., Budapest

**(54) Pirazolo-pirimidinon-származékok és a vegyületeket tartalmazó
 gyógyászati készítmények, eljárás a vegyületek
 és a készítmények előállítására**

KIVONAT

A találmány tárgya (I) általános képletű pirazolo-pirimidinon-származékok, előállításuk, ahol

R¹ jelentése hidrogénatom, 1–3 szénatomos alkilcsoport,

R² jelentése adott esetben hidroxil-, 1–3 szénatomos alkoxicscsoporttal szubsztituált 1–6 szénatomos alkilcsoport,

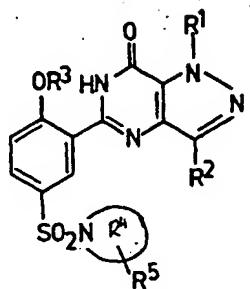
R³ jelentése 1–6 szénatomos alkil-, 3–6 szénatomos alkenilcsoport,

R⁴ gyűrű a nitrogénatommal együtt, melyen keresztül kapcsolódik, egy pirrolidino-, piperidino-, morfolino- vagy 4-N-(R⁶)-piperazino-gyűrű,

R⁵ jelentése hidrogénatom, NR⁷R⁸ vagy CONR⁷R⁸ általános képletű csoport,

R⁶ jelentése hidrogénatom, 1–6 szénatomos alkil-, hidroxi-(2–6 szénatomos alkil)-csoport, CSNR⁷R⁸ vagy C(NH)NR⁷R⁸ csoport;

R⁷ és R⁸ egymástól függetlenül lehet hidrogénatom, 1–4 szénatomos alkilcsoport –, valamint a vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítmények és előállításuk. A találmány szerinti vegyületek szelektív cGMP PDE-inhibitorok, és ezáltal a szív-, érendszeri megbetegedések kezelésére alkalmasak.



(I)

A találmány tárgya pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-onok, eljárás a vegyületek előállítására és a vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítmények, valamint eljárás ezek előállítására.

A találmány szerinti pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-onok hatásos és szelektív ciklusos guanozin-3',5'-monofoszfát-foszfodiészteráz (cGMP PDE)-inhibitorok, melyek számos gyógyászati területen hasznosak, beleértve a különböző szív-, érendszeri megbetegedések, például angina, magas vérnyomás, szívelégtelenség és atheroszklerózis kezelését.

A találmány szerinti vegyületek a cGMP PDE-k gátolásában nagyobb fokú szelekktivitást mutatnak, mint a ciklusos adenozin-3',5'-monofoszfát-foszfodiészterázok (cAMP PDE), és ennek a szelektív PDE-gátolásnak a következményeképpen megnőnek a cGMP-szintek, és ez viszont hasznos trombocitaantiaggregációs hatásban, antivazospasztikus és értágító hatásban nyilvánul meg, valamint fokozza az endothelium eredtű relaxálófaktor hatását (EDRF) és a nitro-értyágítók hatását. Így a vegyületek számos rendellenesség kezelésére alkalmasak, beleértve a stabil és nem stabil és változó (Prinzmetal) anginát, magas vérnyomást, vértolulásos szívelégtelenség, atheroszklerózis, csökkent véredénytá Tongás, például posztpercutáns transzluminális koszorú-ér-éplasztika (post-PTCA), perifériás érbetegség, szélütés, bronchitisz, krónikus asztma, allergiás asztma, allergiás nátha, glaukóma és bélmozgás rendellenességeivel jellemzett betegségek, például túlérzékenybélszindróma (IBS).

A 0201188 számú európai szabadalmi bejelentésben bizonyos pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-onok mint adenozin-receptor-antagonisták és PDE-inhibitorok szerepelnek, melyek szívelégtelenséggel kapcsolatos szív-, érendszeri rendellenességek kezelésére használhatók. Ezek a vegyületek azonban nem különösebben hatásos PDE-inhibitorok, sem nem szelektív cGMP PDE-inhibitorok.

Az (I) általános képletben, mellyel a találmány szerinti vegyületek jellemzethetők,
R¹ jelentése hidrogénatom, 1–3 szénatomos alkilcsoport,
R² jelentése adott esetben hidroxil-, 1–3 szénatomos alkoxicsoporttal szubsztituált 1–6 szénatomos alkilcsoport,
R³ jelentése 1–6 szénatomos alkil-, 3–6 szénatomos alkenilcsoport,
R⁴ gyűrű a nitrogénatommal együtt, melyen keresztül kapcsolódik, egy pirrolidino-, piperidino-, morfolino- vagy 4-N-(R⁶)-piperazino-gyűrű,
R⁵ jelentése hidrogénatom, NR⁷R⁸ vagy CONR⁷R⁸ általános képletű csoport,
R⁶ jelentése hidrogénatom, 1–6 szénatomos alkil-, hidroxi-(2–6 szénatomos alkil)-csoport, CSNR⁷R⁸ vagy C(NH)NR⁷R⁸ csoport;
R⁷ és R⁸ egymástól függetlenül lehet hidrogénatom, 1–4 szénatomos alkilcsoport, valamint előállítjuk a vegyületek gyógyászatilag elfogadható sóit is.

Ha egyébként nem tüntetjük fel, akkor a fenti definícióban, amennyiben az alkilcsoportok három vagy több

szénatomot tartalmaznak, akkor lehetnek egyenes vagy elágazó láncúak. Ezenkívül a 4 vagy több szénatomos alkenilcsoportok vagy a 3 szénatomos alkoxicsoportok egyenes vagy elágazó láncúak lehetnek.

5 Az (I) általános képletű vegyületek egy vagy több aszimmetrikus centrummal rendelkeznek, és így enantiomerek vagy diasztereomerek formájában fordulhatnak elő. A találmány kiterjed mind az elegyre, mind az egyes izomerekre.

10 Az (I) általános képletű vegyületek tautomer formában is léteznek, és a találmány ezen elegyre és tautomerekre külön-külön is kiterjed.

15 A találmányhoz tartoznak továbbá a biológiai tanulmányozásra alkalmas radiojelzett (I) általános képletű vegyületszármazékok is.

20 Az (I) általános képletű vegyületek gyógyászatilag elfogadható sói egy bázikus centrummal savaddiciós sókat képezhetnek gyógyászatilag elfogadható savakkal. Ilyenek a hidroklorid-, hidrobromid-, szulfát- vagy hidrogén-szulfát-, foszfát- vagy hidrogén-foszfát-, acetát-, citrát-, fumarát-, glükonát-, laktát-, maleát-, szukcinát- és tartarásók. Az (I) általános képletű vegyületek gyógyászatilag elfogadható fémsókat is képezhetnek, különösen alkalifémsókat bázisokkal. Ilyenek a nátrium- és káliumsók.

25 Az (I) általános képletű vegyületek egy előnyös csoportja, ahol R¹ jelentése hidrogénatom, metil- vagy etilcsoport; R² jelentése 1–3 szénatomos alkilcsoport, amely adott esetben hidroxil- vagy metoxicsoporttal szubsztituált, R³ jelentése 2–3 szénatomos alkil- vagy allilcsoport, R⁴ a nitrogénatommal együtt, melyen keresztül kapcsolódik, piperidino- vagy 4-N-(R⁶)-piperazinil-csoport; R⁵ jelentése hidrogénatom, NR⁷R⁸ vagy CONR⁷R⁸; R⁶ jelentése hidrogénatom, 1–3 szénatomos alkil-, hidroxi-(2–3 szénatomos alkil)-, CSNR⁷R⁸ vagy C(NH)NR⁷R⁸; és R⁷ és R⁸ egymástól függetlenül hidrogénatom vagy metilcsoport.

30 Az (I) általános képletű vegyületek különösen előnyös csoportja, ahol R¹ metilcsoportot, R² n-propil-csoportot, R³ etil-, n-propil- vagy allilcsoportot jelent, és R⁴ a nitrogénatommal együtt, melyen keresztül kapcsolódik, 4-N-(R⁶)-piperazino-csoport; R⁵ jelentése hidrogénatom, R⁶ jelentése hidrogénatom, 1–3 szénatomos alkil- vagy 2-hidroxi-etil-csoport.

35 45 Különösen előnyösek a találmány szerinti alábbi vegyületek:

5-[2-allil-oxi-5-(4-metil-piperazino-szulfonil)-fenil]-1-metil-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-on;

5-[2-etoxy-5-(4-metil-piperazino-szulfonil)-fenil]-1-metil-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-on;

55 5-[2-etoxy-5-[4-(2-propil)-piperazino-szulfonil]-fenil]-1-metil-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-on;

5-[2-etoxy-5-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazino-szulfonil]-fenil]-1-metil-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-on;

60 60 zolo[4,3-d]pirimidin-7-on;

1-metil-5-[5-(piperazino-szulfonil)-2-n-propoxi-fenil]-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-on; és

5-{5-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazino-szulfonil]-2-n-propoxi-fenil}-1-metil-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-on.

Az (I) általános képletű vegyületek előállíthatók oly módon, hogy egy (II) általános képletű vegyületet, ahol R¹, R², R³ jelentése a fenti és Y jelentése halogénatom, előnyösen klóratom, egy (III) általános képletű vegyülettel reagáltatunk, ahol R⁴ és R⁵ jelentése a fenti.

A reakciót általában szabóhőmérsékleten, előnyösen oldószer, például 1–3 szénatomos alkanol jelenlétében végezzük, és a HY képletű sav mellékterméket (III) általános képletű vegyület feleslegével kötjük meg.

A (II) általános képletű vegyületeket (IV) általános képletű vegyületekből állíthatjuk elő, ahol R¹, R², R³ jelentése a fenti, oly módon, hogy az SO₂Y csoport, ahol Y jelentése a fenti, aromás gyűrűbe történő bevezetésre alkalmas ismert módszereket alkalmazunk, például Y jelentése klóratom, és klór-szulfonsavat reagáltatunk 0 °C hőmérsékleten vagy annak közelében.

Ha R³ olyan csoport, amely a klór-szulfonilezési körülmenyek között lehasadásra hajlamos, például az allil-csoport, akkor ezt a csoportot a szintézis utolsó lépésekben lehet bevezetni a molekulába. Így a (IV) általános képletű fenolt, ahol R³ jelentése hidrogénatom, R¹ és R² jelentése a fenti, és amelyet a 25. példa szerint az O-allil analóg palládium segítségével történő lehasítással állíthatunk elő, klór-szulfonilezzük, és (II) általános képletű vegyületet kapunk, ahol Y jelentése klóratom, R³ jelentése hidrogénatom és R¹ és R² jelentése a fenti. A kapott (II) általános képletű vegyületet ezután a megfelelő (III) általános képletű aminnal reagáltatjuk, és (I') általános képletű vegyületet kapunk, ahol R¹, R², R⁴ és R⁵ jelentése a fenti, melyet végül O-alkilezünk, és így (I) általános képletű vegyületet kapunk, ahol R¹, R², R³, R⁴ és R⁵ jelentése az (I) általános képletű vegyületnél megadott. Az alkilezést ismert körülmenyek között megfelelő alkil-halogeniddel, például allil-bromiddal végezhetjük, bázis, például kálium-karbonát jelenlétében, oldószerben, például 2-butanonban, a reakció egyelőre refluxhőmérsékleten. Az alkilezést ismert Mitsubu-féle reakciókörülmenyek között végezhetjük.

Más (IV) általános képletű vegyületek esetén, melyek a klór-szulfonilezési reakciókörülmenyekkel inkompatibilisek, például ha R² hidroxi-(1–6 szénatomos alkil)-csoportot jelent, a hidroxilcsoportot acilcsoporttal, például acetil- vagy benzoilcsoporttal védhetjük. A védőcsoportot azután az utolsó szintézislépésben ismert bázikushidrolízis-körülmenyek között eltávolítjuk, és olyan (I) általános képletű vegyületeket kapunk, ahol R² hidroxi-(1–6 szénatomos alkil)-csoport, R¹, R³, R⁴ és R⁵ jelentése a fenti. Ez utóbbi vegyületeket melléktermékként is kaphatjuk, a megfelelő alkoxianalógot klór-szulfonilezzük, azaz olyan (IV) általános képletű vegyületeket, ahol R² jelentése 1–3 szénatomos alkoxi-(1–6 szénatomos alkil)-csoport, majd a nyerterméket a kívánt (III) képletű aminnal reagáltatjuk a 48. példa szerint.

A (IV) általános képletű vegyületeket (V) általános képletű vegyületekből állíthatjuk elő, ahol R¹, R², R³ jelentése a fenti, hogyha pirimidinongyűrű-képződés ismert ciklizálási módszerre szerít járunk el. Így például az (V) általános képletű vegyület ciklizálását úgy végezhetjük, hogyha ez utóbbit bázissal, például nátrium-hidroxiddal vagy kálium-karbonáttal kezeljük, adott esetben hidrogén-peroxid jelenlétében, etanol-víz közegben, refluxhőmérsékleten, 2–40 óra hosszat. Ilyen körfülmények között a hasonló (VI) általános képletű nitritt is használhatjuk a (IV) általános képletű vegyület prekurzoraként, ahol R¹, R², R³ jelentése a fenti.

Egy másik ciklizálási módszerben a (IV) általános képletű vegyületeket előállíthatjuk úgy, hogy egy (V) általános képletű vegyületet polifoszforsavval kezelünk 140 °C hőmérsékleten vagy annak közelében, 6–18 óra hosszat.

Az (V) és (VI) általános képletű vegyületeket (VII) és (VIII) általános képletű vegyületekből állíthatjuk elő, ahol R¹ és R² jelentése a fenti, ha ez utóbbiakat (IX) általános képletű vegyülettel reagáltatjuk, ahol R³ és Y jelentése a fenti.

A reakciót rendszerint (IX) általános képletű vegyület feleslegében hajtjuk végre, alifás tercier amin, például triethyl-amin feleslegében, hogy ily módon kössük meg a HY képlete savas mellékterméket, adott esetben katalizátor, például 4-dimetil-amino-piridin jelenlétében, inert oldószerben, például díklór-metánban, 0–25 °C hőmérsékleten, 2–6 óra hosszat.

A (III) általános képletű aminok a (VII) és (VIII) általános képletű amino-pirazolok és a (IX) általános képletű acil-halogenidek amennyiben nem hozzáérhetők a kereskedelemben, előállíthatók ismert szintetikus eljárássokkal az irodalomnak megfelelően könnyen hozzáérhető kiindulási anyagokból, standard reagensek és reakciókörülmenyek alkalmazásával.

Bizonyos (I) általános képletű vegyületek, ahol R⁴ gyűrű a nitrogénatommal együtt, melyen keresztül kapcsolódik, 4-N-(R⁶)-piperazino-csoport, és R⁶ jelentése 40 a fenti, a hidrogénatomot kivéve, a megfelelő 4-N-szubsztituáltan piperazinanalógból közvetlenül állítható elő, azaz olyan (I) általános képletű vegyületből, ahol R⁶ hidrogénatomot jelent, és ismert szintetikus úton járunk el.

A fenti reakciók teljesen konvencionálisak, és a használt reagenseket és a reakciókörülmenyeket is megtalálhatjuk tankönyvekben. Szakember számára nyilvánvaló, hogy a fentiekkel el lehet térti, és akkor is az (I) általános képletű vegyületeket kapjuk.

A vegyületek biológiai aktivitását a következő tesztmódszerekkel határoztuk meg.

Foszfodiészteráz-hatás

A cGMP iránti és a cAMP PDE-k iránti affinitást IC₅₀-értékeik meghatározásával becsüljük meg (az enzimhatás 50%-os gátlásához szükséges inhibitor koncentrációja). A PDE-enzimeket nyúlstrombocitából izoláljuk, valamint patkányveséből lényegében W. J. Thompson és munkatársai (Biochem., 1971, 10, 311) módszerre szerint. A kalcium/kalmodulin (Ca/CAM) függő cGMP PDE és a cGMP-gáolt cAMP PDE-en-

zimeket nyúltrombocitákból állítjuk elő, míg a patkányvese négy fő PD enzimét és a Ca/CAM függő cGMP PDE (I frakciót) izoláljuk. Kísérleteket végzünk az úgynevezett szakaszos módszer módosításával [W. J. Thompson és M. M. Appleman (Biochem., 1979, 18, 5228)]. A teszteredmények azt mutatják, hogy a találmány szerinti vegyületek hatásos és szelektív cGMP PDE-inhibitorok.

Trombocitaantiaggregációs hatás

Ezt a tulajdonságot a vegyület azon képességének meghatározásával becsljük meg, hogy gátolja in vitro a trombocitaaggregációt, melyet a trombocitaaktiváló faktor idézett elő (PAF), és hogy fokozza-e a trombocitaantiaggregációs hatást in vitro a guanilát-cikláz, például nitroprusside és EDRF esetében. A mosott trombocitákat lényegében J. F. Mustard és társai [Methods in Enzymol., 1989, 169, 3] módszerével állítjuk elő, és az aggregációt standard turbodimetriás technikával határozzuk meg G. V. R. Born, J. Physiol. (Lond), 1962, 162, 67. oldal szerint.

Vérnyomáscsökkenő hatás

Ezt a vegyületek intravénás vagy orális módon történő adagolása után határozzuk meg, az adagolás spontán magas vérnyomású patkányokon történik. A vérnyomást vagy a tudatos, vagy az elkarbított állatok nyaki vörörébe ültetett kanül segítségével regisztráljuk.

Gyógyászási és megelőzési célokra angina, magas vérnyomás, vértolulásos szíveltégtelenség esetén a humán orális dózis általában 4–800 mg/nap egy 70 kg-os átlagos felnőtpáciensre vonatkoztatva. Így egy tipikus felnőtpáciens esetében a tabletta vagy kapszulák 2–400 mg hatóanyagot tartalmaznak megfelelő gyógyászatilag elfogadható közeg vagy hordozó jelenlétében, egyszeri vagy többszöri dózisban történő adagolás céljából naponta vagy többször egy nap. Az intravénás bukkálás szublingvális adagolású dózisok rendszerint 1–400 mg/dózis között vannak, a gyakorlatban az orvos határozza meg a dózistartományokat, melyek az egyes páciensek szempontjából koruk, testsúlyuk és reakcióik szempontjából a legelőnyösebbek. A fenti dózisok az átlagos esetnek felelnek meg, de lehetnek olyan egyedi esetek, ahol a dózismál nagyobb vagy alacsonyabb tartományokat kell említeni.

Humán felhasználásra az (I) általános képletű vegyületeket adagolhatjuk önmagukban vagy általában gyógyászatilag alkalmas hordozókkal összekeverve, mely hordozókat az adagolás módja és a gyógyászati gyakorlat szerint választjuk meg. Így például adagolhatók orálisan, bukkálisan, szublingválisan, segédanyagokat tartalmazó tabletta formájában, és ezek a segédanyagok lehetnek keményítő vagy laktáz, vagy kapszula, vagy ovulák formájában önmagukban vagy más segédanyagokkal összekeverve, vagy elixírek, vagy ízesítő- vagy színezőanyagokat tartalmazó szuszpenziók formájában. A vegyületeket injektálhatjuk parenterálisan, például intravénásan, intramuszkulárisan, szubkután vagy intrakoronárián. Parenterális adagolásnál a legjobb alkalmazási forma a steril vizes oldat, mely más anyagokat, például elegendő sót vagy glükózt tartalmazhat ahhoz, hogy az oldat a vérrel izotóniás legyen.

A találmány szerint gyógyászati készítményeket is előállítunk, melyek hatóanyagként az (I) általános képletű vegyületet vagy gyógyászatilag elfogadható sóját tartalmazzák, különösen angina, magas vérnyomás és vértolulásos szíveltégtelenség kezelésére humán páciensknél.

Az (I) általános képletű vegyületeket vagy gyógyászatilag elfogadható sóikat gyógyszerként alkalmazhatjuk, ahol a kezelendő betegségek stabil vagy instabil variáns (Prinzmetal) angina, magas vérnyomás, vértolulásos szíveltégtelenség, atheroszklerózis, szélütés, perifériás érbetegség, csökkent véredénytátongás, például poszt-PTCA, krónikus asztma, bronchitis, allergiás asztma, allergiás nátha, glaukóma vagy rendellenes bélmozgással kapcsolatos betegségek, például IBS.

IN VITRO GÁTLÁSI ADATOK

Kalcium/Calmodulin (Ca/CAM) közötti szelektivitás – független cGMP PDE és cGMP-gáolt cAMP PDE

| | IC ₅₀ (nM) vagy % aktivitás 10 ⁻⁴ -nél | |
|-----|--|--------------------------|
| | cGMP | cAMP |
| 9 | 2,1 | 34,000 |
| 10 | 5,7 | 46% @ 10 ⁻⁴ M |
| 11 | 1,9 | 62,000 |
| 12 | 3,6 | 65,000 |
| 13 | 11 | 37% @ 10 ⁻⁴ M |
| 14 | 1,9 | 41% @ 10 ⁻⁴ M |
| 15 | 1,1 | 19,000 |
| 16 | 11 | 49,000 |
| 17 | 92 | 43% @ 10 ⁻⁴ M |
| 21 | 2,5 | 32% @ 10 ⁻⁴ M |
| 22 | 0,51 | 41,000 |
| 28 | 1,0 | NT |
| 32 | 62 | 44 @ 10 ⁻⁴ M |
| 33 | 130 | 41% @ 10 ⁻⁴ M |
| 34 | 17 | 46% @ 10 ⁻⁴ M |
| 41 | 7,5 | 100,000 |
| 48 | 55 | 16% @ 10 ⁻⁴ M |
| 48a | 300 | 14% @ 10 ⁻⁴ M |
| 57 | 4 | 23,000 |
| 58 | 2,2 | 25,000 |

NT=nem teszteltük

A vegyületek előállításának további részleteit a következő példákkal szemléltetjük. A vegyületek tiszta-ságát rutinellenőrzésekkel Merck Kieselgel 60 F₂₅₄ lemezek alkalmazásával vékonyréteg-kromatografiásan követjük nyomon. Az ¹H-nukleáris mágnesesrezonancia-színképeket Nicolet QE-300 spektrométerrel regisztráltuk,

és mindegyik esetben a megfelelő javasolt szerkezetnek feleletek meg.

1. példa

1-Metil-3-n-propil-pirazol-5-karbonsav-etyl-észter
 24,1 g, 0,132 mol Chem. Pharm. Bull., 1984, 32, 1568 szerint eldállított 3-n-propil-pirazol-5-karbonsav-etyl-észter és 16,8 g, 0,133 mol dimetil-szulfát elegyét 90 °C-ra melegítjük 2,5 óra hosszat. Az elegyet feloldjuk díklór-metánban, és az oldatot nátrium-karbonát-oldattal mosssuk. A szerves fázist eltávolítjuk, magnézium-szulfát felett száritjuk, és vákuumban bepárolva szilárd anyagot kapunk. 300 g szilikagélen kromatografáljuk, díklór-metánnal eluáljuk, és 20,4 g, 79% szintelen olaj formájában kapjuk a terméket $R_f=0,8$ (szilícium-dioxid, díklór-metán, metanol, ecetsav=80:20:1).

2. példa

1-Metil-3-n-propil-pirazol-5-karbonsav
 20,2 g, 0,10 mol 1-metil-3-n-propil-pirazol-5-karbonsav-etyl-észtert 50 ml, 0,30 mol 6 n vizes nátrium-hidroxid-oldatban szuszpendálunk. Az elegyet 2 óra hosszat melegítjük 80 °C-ra, majd 50 ml vizzel hígítjuk, és 25 ml koncentrált sósavval megsavanyítjuk. Leszűrve kapjuk a cím szerinti karbonsavat halványbarna kristályok formájában, 12,3 g mennyiségben, 71%-os termeléssel.

Olvadáspont: 150–154 °C.

Elemanalízis a $C_8H_{12}N_2O_2$ képlete számítva:
 számított: C%=57,13, H%=7,19, N%=16,66;
 talált: C%=56,99, H%=7,25, N%=16,90.

3. példa

1-Metil-4-nitro-3-n-propil-pirazol-5-karbonsav
 12,1 g, 0,072 mol 1-metil-3-n-propil-pirazol-5-karbonsavat adagonként hozzáadjunk 13 ml óleum és 11 ml füstölgő salétromsav elegyéhez, és a hőmérsékletet 60 °C alatt tartjuk. Az adagolás befejezése után az elegyet egész éjjel melegítjük 60 °C hőmérsékleten, majd szobahőmérsékletre hűjük, majd jégre öntjük. A csapadékot leszűrve nitro-pirazolt kapunk fehér szilárd anyag formájában 11,5 g mennyiségben 75%-os termeléssel.

Olvadáspont: 124–127 °C.

Elemanalízis a $C_8H_{11}N_3O_4$ képlete számítva:
 számított: C%=45,57, H%=5,20, N%=19,71;
 talált: C%=45,43, H%=5,22, N%=19,42.

4. példa

1-Metil-4-nitro-3-n-propil-pirazol-5-karboxamid
 11,3 g, 0,053 mol 1-metil-4-nitro-3-n-propil-pirazol-5-karbonsavat 50 ml tioniil-kloridhoz adunk, és a kapott elegyet 3 óra hosszat melegítjük visszafolytatásig. Az elegyet lehűtjük, és a tioniil-klorid-felesleget vákuumban lepároljuk. Az olajos maradékot 50 ml acetomban oldjuk, és az oldatot óvatosan hozzáadjuk 50 g jég és 50 ml koncentrált vizes ammónium-hidroxid-oldat elegyéhez. A csapadékot leszűrve a pirazol-karboxamidot halványsárga szilárd anyag formájában kapjuk 8,77 g mennyiségben, 78%-os termeléssel.

Olvadáspont: 141–143 °C.

Elemanalízis a $C_8H_{12}N_4O_3$ képlete számítva:

számított: C%=45,28, H%=5,70, N%=26,40;
 talált: C%=45,22, H%=5,71, N%=26,12.

5. példa

4-Amino-1-metil-3-n-propil-pirazol-5-karboxamid

3,45 g, 16,2 mmol 1-metil-4-nitro-3-n-propil-pirazol-5-karboxamidot és 18,4 g, 81 mmol ón-klorid-dihidrátot etanolban szuszpendálunk, és az elegyet refluxig melegítjük 2 óra hosszat. A kapott oldatot szobahőmérsékletre hűtjük, pH 9-re lúgosítjuk, 2 n vizes nátrium-hidroxid-oldat hozzáadásával, és háromszor 150 ml díklór-metánnal extraháljuk. A szerves extraktumot egyesítjük, magnézium-szulfát felett száritjuk, vákuumban bepároljuk. A maradékot éterrel eldörzsölve amino-pirazolt kapunk, fehér szilárd anyag formájában, 2,77 g mennyiségben, 94%-os termeléssel.

Olvadáspont: 98–101 °C.

Elemanalízis a $C_8H_{14}N_{40}$ képlete számítva:

számított: C%=52,73, H%=7,74, N%=30,75;
 talált: C%=52,84, H%=7,81, N%=30,38;

6. példa

4-(2-Etoxi-benzamido)-1-metil-3-n-propil-pirazol-5-karboxamid

6,1 g, 33 mmol 2-etoxi-benzoil-klorid 50 ml díklór-metános oldatát hozzáadjuk 3 g, 16,4 mmol 4-amino-1-metil-3-n-propil-pirazol-5-karboxamid, 0,02 g, 0,164 mmol 4-dimetil-amino-piridin és 3,34 g, 33 mmol trietil-amin 50 ml díklór-metánnal készített kevert oldatához 0 °C hőmérsékleten. A kapott elegyet szobahőmérsékletre engedjük melegnedni, és még 2 óra hosszat keverjük. Az oldószert vákuumban lepároljuk, a maradékot 250 ml díklór-metán és metanol 19:1 arányú elegyében feloldjuk, majd az oldatot 100 ml 1 n sósavval mosssuk, magnézium-szulfát felett száritjuk és vákuumban bepároljuk. A nyersanyagot 200 g szilikagélen kromatografáljuk, díklór-metán és metanol 97:3 arányú elegyével eluálva rózsaszín szilárd anyagot kapunk, melyet etil-acetát és hexán elegyéből kristályosítunk, így 2,2 g, 40% pirazol-5-karboxamidot kapunk halvány rózsaszín, szilárd anyag formájában, amely 153–155 °C hőmérsékleten olvad.

Elemanalízis a $C_{17}H_{22}N_4O_3$ képlete számítva:

számított: C%=61,80, H%=6,71, N%=16,96;
 talált: C%=61,66, H%=6,77, N%=16,95.

7. példa

5-(2-Etoxi-fenil)-1-metil-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-on

223 g, 0,676 mol 4-(2-etoxi-benzamido)-1-metil-3-n-propil-pirazol-5-karboxamidot részletekben hozzáadjunk 54 g, 1,35 mol nátrium-hidroxid és 224 ml 30%-os hidrogén-peroxid 2000 ml vizzel készített oldatához. Hozzáadjunk 700 ml etanol, és a kapott elegyet refluxig melegítjük 2,5 óra hosszat, majd lehűtjük, végül vákuumban bepároljuk. A kapott szilárd anyagot 380 ml 2 n sósavval kezeljük külső hűtés közben, és az elegyet 1×700 ml és 3×200 ml díklór-metánnal extraháljuk. Az egyesített szerves extraktumokat egymás után 3×400 ml telített vizes nátrium-karbonát-oldattal és 300 ml telített

sóoldattal mossuk, majd nátrium-szulfát felett száritjuk és vákuumban bepároljuk. 1000 g szilikagélen a maradékot kromatografáljuk, és eluálószerként metanolt használunk diklór-metánban, melynek gradiense 0–1%, majd a nyerterméket 300 ml éterrel eldörzsölve 152,2 g, 72% színtelen, szilárd anyagot kapunk.

Olvadáspont: 143–146 °C.

Elemanalízis a $C_{14}H_{20}N_4O_2$ képlete számítva:

számított: C%=65,36, H%=6,45, N%=17,94;
talált: C%=65,56, H%=6,44, N%=18,14.

8. példa

5-(5-Klór-szulfonil-2-etoxi-fenil)-1-metil-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-on

10 g, 32,1 mmol 5-(2-etoxi-fenil)-1-metil-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-onet hozzáadunk részletekben 20 ml klór-szulfonsavhoz 0 °C hőmérsékleten nitrogénatmoszférában. Egész éjjel keverjük, majd az oldatot óvatosan 150 ml vizes elegyével adjuk, és a vizes elegyet 4×100 ml diklór-metán és metanol 9:1 arányú elegyével extraháljuk. Az egyesített extraktumokat nátrium-szulfát felett száritjuk, vákuumban bepároljuk, és a kívánt szulfonil-kloridot szilárd, fehér anyag formájában kapjuk 12,8 g mennyiségen, 97%-os termeléssel.

Olvadáspont: 179–181 °C.

Elemanalízis a $C_{17}H_{18}ClN_4O_4S$ képlete számítva:

számított: C%=49,70, H%=4,66, N%=13,64;
talált: C%=50,07, H%=4,71, N%=13,29.

9. példa

5-[2-Etoxi-5-(4-karbamoil-piperidino-szulfonil)-fenil]-1-metil-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-on

5 703 mg, 5,50 mmol 4-karbamoil-piperidint hozzáadunk 750 mg, 1,80 mmol 5-(5-klór-szulfonil-2-etoxyfenil)-1-metil-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-on 50 ml etanollal készített kevert szuszpenziójához szobahőmérsékleten. A kapott eleget 4 napig keverjük, majd az oldászt vákuumban lepároljuk. A maradékot feloldjuk 100 ml diklór-metán és metanol 9:1 arányú elegyében, és az oldatot 100 ml telített vizes nátrium-karbonát-oldattal mossuk. A vizes fázist 3×100 ml diklór-metán és metanol elegyével tovább extraháljuk, és az összes szerves frakciót egyesítjük, magnézium-szulfát felett száritjuk és vákuumban bepárolva szilárd anyagot kapunk. Metanol és dimethylformamid elegyéből kristályositva kapjuk a cím szerinti szulfonamidot fehér színű szilárd anyag formájában 446 mg mennyiségen, 49%-os termeléssel.

Olvadáspont: 247–276 °C.

Elemanalízis a $C_{23}H_{29}N_6O_5S$ képlete számítva:

számított: C%=55,08, H%=5,83, N%=16,75;
talált: C%=55,36, H%=6,01, N%=16,65.

25

10–14. példák

A következő vegyületeket a 9. példa szerinti módszerrel állítjuk elő a megfelelő amin alkalmazásával.

(IA) általános képletű vegyületek

| A példa száma | | Hozam (%) | Olvadáspont (°C) | Analízis, % (számított értékek zárójelben) | | |
|---------------|--|-----------|------------------|--|--------------|-----------------|
| | | | | C | H | N |
| 10. | | 51 | 161–162 | 54,82 (54,77) | 6,13 6,13 | 17,95 18,25) |
| 11. | | 79 | 194–196 | 54,63 (54,75) | 6,47 6,39 | 16,50 16,65) |
| 12. | | 88 | 187–189 | 55,61 (55,68) | 6,23 6,37 | 17,74 17,71) |
| 13. | | 21 | 187–188 | 57,48 (57,35) | 6,74 6,82 | 16,47 16,72) |
| 14. | | 74 | 209–212 | 57,64 (57,35) | 6,66 6,82 | 16,81 16,72) |
| 15. | | 18 | 229–230 | 51,25 (50,85) | 5,55 5,63 | 18,92 18,87) |

16. példa

5-(2-Etoxi-5-[4-(metil-tio-imidoil)-piperazino-szulfonil]-fenil)-1-metil-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-on-hidrojodid
 0,78 g, 1,5 mmol 5-[2-etoxi-5-(4-tiokarbamoil-piperazino-szulfonil)-fenil]-1-metil-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-on, 426 mg, 3 mmol metil-jodid és 20 ml metanol elegyét 2 óra hosszat keverjük visszafolyató hűtő alatt, majd hagyjuk lehűlni. A kapott fehér, szilárd anyagot leszűrjük, és etil-acetát és metanol elegyéből kristályosítjuk, 0,70 g, 71% színtelen kristályt kapunk.

Olvadáspont: 227–228 °C.

Elemanalízis a $C_{23}H_{31}N_7O_4S_2 \cdot H_2O$ képletre számítva:
 számított: C%=41,75, H%=4,88, N%=14,82;
 talált: C%=41,43, H%=4,79, N%=14,42.

17. példa

5-(2-Etoxi-5-[4-(metil-amidino)-piperazino-szulfonil]-fenil)-1-metil-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-on-hidrojodid
 0,5 g, 0,75 mmol 5-[2-Etoxi-5-[4-(metil-tio-imidoil)-piperazino-szulfonil]-fenil]-1-metil-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-on-hidrojodidot hozzáadunk 20 ml 33%-os metil-amin etanolos oldatához, és az elegyet szobahőmérsékleten 18 óra hosszat keverjük. Az oldatot vákuumban bepároljuk, és a maradékot éterrel eldörzsöljük. A kapott szilárd anyagot 10 g szilikagélen kromatografáljuk, és 0–4%-os gradiensű metanol díklór-metános oldatát használjuk eluálószerként, majd a nyerterméket éterrel eldörzsöljük, és halványbarna port kapunk. Etil-acetát/metanol elegyéből kristályosítva a cím szerinti vegyületet színtelen kristályok formájában kapjuk 112 mg mennyiségen, 23% termeléssel.

Olvadáspont: 253–255 °C.

Elemanalízis a $C_{23}H_{32}N_8O_4S \cdot H_2O$ képletre számítva:
 számított: C%=42,86, H%=5,16, N%=17,39;
 talált: C%=42,90, H%=5,09, N%=17,41.

18. példa

1-Metil-4-(2-n-propoxi-benzamido)-3-n-propil-pirazol-5-karboxamid

Az amidot 2-n-propoxi-benzoil-kloridból állítjuk elő a 6. példa szerinti eljárással, és 63% rózsaszín, szilárd anyag formájában kapjuk, amely 148–149 °C hőmérsékleten olvad.

Elemanalízis a $C_{18}H_{24}N_4O_3$ képletre számítva:
 számított: C%=62,77, H%=7,02, N%=16,27;
 talált: C%=62,97, H%=7,00, N%=16,29.

19. példa

1-Metil-5-(2-n-propoxi-fenil)-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-on

0,34 g, 0,99 mmol 1-metil-4-(2-n-propoxi-benzamido)-3-n-propil-pirazol-5-karboxamidot hozzáadunk 1 ml 30%-os hidrogén-peroxid-oldat, 0,54 g, 3,92 mmol kálium-karbonát, 10 ml víz és 5 ml etanol kevert elegyéhez. Az elegyet reflux alatt melegítjük 38 óra hosszat, majd vákuumban bepároljuk. A maradékot 20 ml vízben

szuszpendáljuk, majd az elegyet 2 n sósavval megsavanyítjuk, és 3×20 ml díklór-metánnal extraháljuk. Az extaktumokat egyesítjük, nátrium-szulfát felett száritjuk, vákuumban bepároljuk. A kapott maradékot 6 g szilikagélen kromatografáljuk, és metanol és díklór-metán 0,0–1,0%-os gradiensű elegyével eluáljuk. Olajat kaptunk, majd éterrel eldörzsölve a kívánt terméket fehér, szilárd anyag formájában kapjuk 0,19 g mennyiségen, 59%-os termeléssel.

10 Olvadáspont: 111–114 °C.

Elemanalízis a $C_{18}H_{22}N_4O_2$ képletre számítva:
 számított: C%=66,23, H%=6,80, N%=17,17;
 talált: C%=66,26, H%=6,92, N%=17,15.

15 **20. példa**

5-(Klór-szulfonil-2-n-propoxi-fenil)-1-metil-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-on

Ezt a szulfonil-kloridot 5-(2-n-propoxi-fenil)-1-metil-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-on-ból állítjuk elő a 8. példa szerint, és 92%-os termeléssel fehér, szilárd anyagot kapunk.

Elemanalízis a $C_{18}H_{21}ClN_4O_4S$ képletre számítva:
 számított: C%=50,88, H%=4,98, N%=13,19;
 talált: C%=51,26, H%=5,02, N%=12,90.

25

21. példa

1-Metil-5-[5-(piperazino-szulfonil)-2-n-propoxi-fenil]-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-on

A szulfonamidot piperazinból és 5-(5-klór-szulfonil-2-n-propoxi-fenil)-1-metil-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-onból kapjuk a 9. példa szerint, és 70%-os termeléssel kapjuk fehér, szilárd anyag formájában.

35 Olvadáspont: 185–186 °C.

Elemanalízis a $C_{22}H_{30}N_6O_4S$ képletre számítva:
 számított: C%=55,67, H%=6,37, N%=17,71;
 talált: C%=56,17, H%=6,38, N%=17,65.

40 **22. példa**

5-[5-[4-(2-Hidroxi-etil)-piperazino-szulfonil]-2-n-propoxi-fenil]-1-metil-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-on

A szulfonamidot N-(2-hidroxi-etil)-piperazinból és 5-(5-klór-szulfonil-2-n-propoxi-fenil)-1-metil-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-onból állítjuk elő a 9. példa szerint, és színtelen tűk formájában kapjuk 66%-os termeléssel.

Olvadáspont: 158–159 °C.

50 Elemanalízis a $C_{24}H_{34}N_6O_5S$ képletre számítva:
 számított: C%=55,58, H%=6,61, N%=16,20;
 talált: C%=55,83, H%=6,58, N%=16,13.

55 **23. példa**

4-(2-Allil-oxi-benzamido)-1-metil-3-n-propil-pirazol-5-karboxamid

3,93 g, 0,02 mol 2-allil-oxi-benzoil-klorid 20 ml díklór-metános oldatát hozzácsapogtuk 3,64 g, 0,02 mol 4-amino-1-metil-3-n-propil-pirazol-5-karboxamid 50 ml piridinnel készített kevert parciális oldatához, és a kapott

elegyet szobahőmérsékleten egész éjjel száraz atmoszférában keverjük. Az oldószert vákuumban lepároljuk, és a maradékot 50 ml diklór-metánnal és 50 ml telített vizes nátrium-karbonát-oldattal kirázzuk. A szerves fázist elválasztjuk, és a vizes fázist kimerítően extraháljuk további diklór-metánnal. Az egyesített szerves oldatokat 3×30 ml 2 mólos sósavval és 1×30 ml telített sóoldattal moszuk és nátrium-szulfát felett száritjuk. Szűrés és a szűrlet vákuumban történő bepárlása után a nyerterméket etil-acetából kristályosítjuk és 4,525 g, 66% cím szerinti vegyületet kapunk.

Olvadáspont: 132–134 °C.

Elemanalízis a C₁₈H₂₂N₄O₃ képletre számítva:

számított: C%=63,14, H%=6,48, N%=16,36;
talált: C%=63,49, H%=6,42, N%=16,33.

24. példa

5-(2-Allil-oxi-fenil)-1-metil-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-on

1,2 g, 0, 0035 mol 4-(2-allil-oxi-benzamido)-1-metil-3-n-propil-pirazol-5-karboxamid, 0,70 g, 0,018 mol nátrium-hidroxid, 34 ml víz és 8 ml etanol elegyet 5 óra hosszat melegítjük visszafolyató hűtő alatt. Hűtés után az oldatot etil-acetáttal kimerítően extraháljuk, majd az egyesített extraktumokat 30 ml telített sóoldattal moszuk, nátrium-szulfát felett száritjuk, szűrjük, és az oldószert vákuumban bepárolva nyerterméket kapunk, melyet etil-acetát és hexán elegyéből kristályosítunk. Ily módon 0,476 g, 37% cím szerinti vegyületet kapunk.

Olvadáspont: 116–119 °C.

Elemanalízis a C₁₈H₂₀N₄O₂ képletre számítva:

számított: C%=66,65, H%=6,21, N%=17,27;
talált: C%=67,00, H%=6,21, N%=17,23.

25. példa

5-(2-Hidroxi-fenil)-1-metil-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-on

0,25 g, 0,0008 mol 5-(2-allil-oxi-fenil)-1-metil-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-on, 0,145 g, 0,0015 mol fenol, 0,131 g, 0,0015 mol piperidin, 0,046 g, 0,00 004 mol tetrakis(trifenil-foszfin)-palládium(O) 5 ml abszolut etanolallal készített elegyet egész éjjel melegítjük visszafolyató hűtő alatt nitrogénáramban. Az elegyet hagyjuk lehűlni, az oldószert vákuumban lepároljuk, a maradékot 40 ml etil-acetáttal feloldjuk. Az oldatot 3×10 ml vízzel, 3×10 ml 1 mólos sósavval és 1×10 ml telített sóoldattal moszuk. Nátrium-szulfát felett száritjuk, leszűrjük, a szűrletet vákuumban bepároljuk, nyerterméket kapunk. 0,021 g, 10% cím szerinti fenolt kapunk dietil-éteres előtörzsölés és etil-acetát és pentán elegyéből történő kristályosítás után.

Olvadáspont: 233–238 °C.

Elemanalízis a C₁₅H₁₄N₄O₂ képletre számítva:

Számított: C%=63,36, H%=5,67, N%=19,71;
Talált: C%=63,17, H%=5,65, N%=19,52.

26. példa

5-(5-Klór-szulfonil-2-hidroxi-fenil)-1-metil-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-on

0,239 g, 0,000 84 mol 5-(2-hidroxi-fenil)-1-metil-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-on hozzáadunk részletekben 3 ml kevert klór-szulfonsavhoz nitrogén atmoszférában, és 0 °C-ra hűtjük az elegyet. A kapott mélypiros oldatot szobahőmérsékleten

18 óra hosszat keverjük. A reakcióelegyet cseppenként óvatosan hozzáadjuk jég és víz elegyéhez, így barna, szilárd anyagot kapunk. Ez utóbbi elegyet 3×30 ml diklór-metánnal extraháljuk, és az egyesített extraktumokat nátrium-szulfát felett száritjuk, leszűrjük, és a szűrletet vákuumban bepárolva 0,24 g, 75% barna, szilárd anyagot kapunk. Ezt további tisztítás nélkül használjuk fel a következő lépésekben.

R_f=0,3 (szilícium-dioxid, diklór-metán, metanol: 95:5).

27. példa

5-[2-Hidroxi-5-(4-metil-piperazino-szulfonil)-fenil]-1-metil-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-on

0,235 g, 0,0006 mol 5-(5-klór-szulfonil-2-hidroxi-fenil)-1-metil-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-on és 0,5 ml, 0,0045 mol N-metil-piperazin 40 ml etanolallal készített oldatát 18 óra hosszat keverjük

szobahőmérsékleten. Az oldatot vákuumban bepároljuk, a maradékot 40 ml etil-acetát és 40 ml víz elegyével kirázzuk. A finom csapadékot leszűrjük, vízzel, majd etil-acetáttal moszuk, és etil-acetát és dimetyl-formamid elegyéből kristályosítjuk. 0,26 g, 49% cím szerinti vegyületet kapunk fehéres színű por formájában.

Olvadáspont: 283–284 °C.

Elemanalízis a C₂₀H₂₆N₆O₄S képletre számítva:

számított: C%=53,80, H%=5,87, N%=18,82;
talált: C%=53,53, H%=5,89, N%=18,40.

35

28. példa

5-[Allil-oxi-5-(4-metil-piperazino-szulfonil)-fenil]-1-metil-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-on

0,02 ml, 0,00 023 mol allil-bromidot hozzáadunk 0,103 g, 0,000 23 mol 5-[2-hidroxi-5-(4-metil-piperazino-szulfonil)-fenil]-1-metil-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-on és 0,032 g, 0,000 23 mol kálium-karbonát 10 ml 2-butanolallal készített kevert szuszpenziójához, és az elegyet visszafolyató hűtő alatt 8 óra hosszat melegítjük. Hűtés után a reakcióelegyet vákuumban bepároljuk, a maradékot 20 ml vízben szuszpenzájuk. A vizet szuszpenziót 3×20 ml etil-acetáttal extraháljuk, és az egyesített extraktumokat nátrium-

50 szulfát felett száritjuk, és szűrés után vákuumban bepárolva olajat kapunk. 2 g szilikagéllel töltött oszlopon kromatográfiásan tisztítjuk, eluálószerként 0–3% gradiensű metanol diklór-metánnos oldatát használjuk. Vákuumban a megfelelő frakciókat lepárolva félíg szilárd anyagot kapunk, melyet feloldunk acetonban, és vákuumban bepárolva 0,011 g, 10% cím szerinti vegyületet kapunk, amely 151–153 °C hőmérsékleten olvad.

R_f=0,5 (szilícium-dioxid, diklór-metán metanol=95:5),
60 m/e 487 (M⁺⁺1).

29. példa

4-(2-Etoxi-benzamido)-1,3-dimetil-pirazol-5-karbosamid

Az amidot 4-amino-1,3-dimetil-pirazol-5-karboxamidot állítjuk elő (előállítása a J. Med. Chem. 1987, 30, 91 szakirodalmi helyen leírtak szerint történik). A 6. példa szerint járunk el, és 81% fehérés, szilárd anyagot kapunk, amely 178–181 °C hőmérsékleten olvad. Elemanalízis a $C_{15}H_{18}N_4O_3$ képletre számítva: számított: C%=59,59, H%=6,00, N%=18,53 talált: C%=59,89, H%=6,05, N%=18,44.

30. példa

5-(2-Etoxi-fenil)-1,3-dimetil-1,6-dihidro-7-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-on
1,6 g, 5,29 mmol 4-(2-ethoxy-benzamido)-1,3-dimetil-pirazol-5-karboxamidot hozzáadjunk 50 g polifoszforsavhoz, és az elegyet 6 óra hosszat melegítjük 140 °C-ra. Az oldatot lehűtjük, 100 ml jeges vízbe öntjük, majd az elegyet 10%-os vizes nátrium-hidroxid-oldattal meglúgosítjuk és 3×100 ml diklór-metánnal extraháljuk. A szerves extraktumokat egyesítjük, magnézium-szulfáton száritjuk és vákuumban bepároljuk. A maradékot szilikagélen kromatográffáljuk diklór-

metán és metanol 97:3 arányú elegyével eluálva. A nyerterméket vizes etanolból kristályosítjuk, és a cím szerinti vegyületet színtelen szilárd anyag formájában kapjuk.

Olvadáspont: 201–204 °C.

Elemanalízis a $C_{15}H_{16}N_4O_2$ képletre számítva: számított: C%=63,36, H%=5,67, N%=19,71 talált: C%=63,43, H%=5,57, N%=19,35.

10 31. példa

5-(5-Klór-szulfonil-2-ethoxy-fenil)-1,3-dimetil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-on

Ezt a szulfonil-kloridot a 8. példa szerint állítjuk elő 5-(2-ethoxy-fenil)-1,3-dimetil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-on-ból, és kvantitatív termeléssel fehér, szilárd anyagot kapunk.

$R_f=0,3$ (szilícium-dioxid:éter).

További tisztítás nélkül használjuk fel.

20 32–34. példák

A következő vegyületeket 5-(5-klór-szulfonil-2-ethoxy-fenil)-1,3-dimetil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-onból állítjuk elő, valamint a megfelelő aminból a 9. példa szerint.

(IB) általános képletű vegyületek

| A példa száma | | Hozam (%) | Olvadáspont (°C) | Analízis, % (számított értékek zárójelben) | | |
|---------------|--|-----------|---------------------|---|--------------|----------------|
| | | | | C | H | N |
| 32. | | 68 | 225–226 | 53,88 (53,79) | 5,81 5,87 | 18,42 18,87 |
| 33. | | 68 | 240–242 | 53,07 (52,76) | 5,77 5,59 | 19,27 19,43 |
| 34. | | 62 | 228–229 | 53,23 (52,93) | 5,87 5,92 | 17,72 17,63 |

35. példa

4-Nitro-3-n-propil-pirazol-5-karbonsav

A Chem. Pharm. Bull. 1984, 32, 1568 szerint előállított 3-n-propil-pirazol-5-karbonsavat a 3. példa szerint nitráljuk, és a cím szerinti vegyületet színtelen, szilárd anyag formájában kapjuk 75%-os termeléssel. Olvadáspont: 169–173 °C.

Elemanalízis a $C_7H_9N_4O_4$ képletre számítva:

számított: C%=42,21, H%=4,55, N%=21,10; talált: C%=42,35, H%=4,56, N%=21,07.

36. példa

4-Nitro-3-n-propil-pirazol-5-karboxamid

7,8 g, 39,2 mmol 4-nitro-3-n-propil-pirazol-5-karbonsav és 35 ml tionil-klorid elegyet 3 óra hosszat melegítjük visszafolyató hűtő alatt. Az oldószert vá-

kuumban lepároljuk, a szilárd maradékot részletekben 40 ml vizes ammónium-hidroxid-oldathoz adjuk 0 °C hőmérsékleten. Az elegyet ezután 60 ml vizzel hígítjuk, és 3×100 ml 9:1 arányú diklór-metán:metanol eleggyel extraháljuk. A szerves frakciókat egyesítjük,

50 magnézium-szulfát felett száritjuk, vákuumban bepároljuk, és a maradékot etanolból kristályosítva 1 g, 13% színtelen szilárd karboxamidot kapunk.

Elemanalízis a $C_7H_10N_4O_3$ képletre számítva:

számított: C%=42,42, H%=5,09, N%=28,27; talált: C%=42,35, H%=5,01, N%=28,38.

37. példa

4-Amino-3-n-propil-pirazol-5-karboxamid

198 mg, 1,0 mmol 4-nitro-3-n-propil-pirazol-5-60 karboxamid 5 ml metanolos oldatát hozzácsapogtatjuk

113 mg, 2,97 mmol nátrium-bőr-hidrid, 5 mg 10 tömeg%-os palládium/csontszén katalizátor és 3 ml víz elegyéhez. Az elegyet szobahőmérsékleten 3 óra hosszat keverjük, leszűrjük, az oldószert vákuumban lepároljuk. A maradékot etil-acetát/metanol elegyéből kristályosítva a cím szerinti vegyületet fehér, szilárd anyag formájában kapjuk 61 mg mennyiségben, 36%-os termeléssel.

Olvadáspont: 196–201 °C.

$R_f=0,4$ (szilicium-dioxid, díklór-metán, metanol, ammónium-hidroxid=90:10:1)

Elemanalízis a $C_7H_{12}N_4O$ képletre számítva:

számított: C%=49,98, H%=7,19, N%=33,31;
talált: C%=48,96, H%=6,98, N%=32,08.

38. példa

4-(2-Etoxi-benzamido)-3-n-propil-pirazol-5-karboxamid

A cím szerinti amidot a 6. példa szerint 4-amino-3-n-propil-pirazol-5-karboxamidból kapjuk 64%-os termeléssel, fehér, szilárd anyag formájában.

Olvadáspont: 209–211 °C.

Elemanalízis a $C_{16}H_{20}N_4O_3$ képletre számítva:

számított: C%=60,74, H%=6,37, N%=17,71;
talált: C%=60,73, H%=6,41, N%=17,80.

39. példa

5-(2-Etoxi-fenil)-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-on

A cím szerinti vegyületet a 30. példa szerint kapjuk 4-(2-etoxi-benzamido)-3-n-propil-pirazol-5-karboxamidból 16%-os termeléssel, fehér, szilárd anyag formájában.

Olvadáspont: 199–201 °C.

Elemanalízis a $C_{16}H_{18}N_4O_2$ képletre számítva:

számított: C%=64,41, H%=6,08, N%=18,78;
talált: C%=64,44, H%=6,19, N%=18,44.

40. példa

5-(5-Klór-szulfonil-2-etoxi-fenil)-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-on

A cím szerinti szulfonil-kloridot 5-(2-etoxi-fenil)-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-onból állítjuk elő a 8. példa szerint, 78%-os kitermeléssel, fehér, szilárd anyag formájában.
 $R_f=0,25$ (szilicium-dioxid, éter).

További tisztítás nélkül használjuk fel.

41. példa

5-[2-Etoxi-5-(4-metil-piperazino)-szulfonil-fenil]-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-on

A cím szerinti szulfonamidot 5-(5-klór-szulfonil-2-etoxi-fenil)-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-onból állítjuk elő a 9. példa szerint, és 70% fehér, szilárd anyagot kapunk, amely 236–239 °C hőmérsékleten olvad.

Elemanalízis a $C_{21}H_{28}N_6O_4S$ képletre számítva:

számított: C%=54,76, H%=6,13, N%=18,25;
talált: C%=54,84, H%=6,27, N%=18,10.

42. példa

3-Bróm-metil-5-klór-1-metil-4-nitro-pirazol

10,7 g, 60 mmol N-bróm-szukcinimidet hozzáadunk 8,78 g, 50,0 mmol 5-klór-1,3-dimetil-4-nitro-pirazol 100 ml szén-tetrakloriddal készített oldatához, és az oldatot visszaforolyató hűtő alatt melegítjük, miközben 150 wattos wolfrámos lámpával 3 napig besugározunk látható fénnyel. A reakció alatt intervallumonként 6×50 mg benzoil-peroxid-mennyiségeket adunk hozzá.

5 Az oldószert vákuumban lepároljuk, a maradékot szilikagélen kromatografáljuk, és díklór-metán és hexán 1:1 arányú elegyével eluálva a bromidot 8 g, 63% fehér, szilárd anyag formájában kapjuk, amely 80–82 °C hőmérsékleten olvad.

10 Elemanalízis a $C_5H_5BrClN_3O_2$ képletre számítva:
számított: C%=23,60, H%=1,98, N%=16,51;
talált: C%=23,95, H%=2,05, N%=16,31.

43. példa

5-Klór-3-metoxi-metil-1-metil-4-nitro-pirazol

5,0 g, 19,6 mmol 3-bróm-metil-5-klór-1-metil-4-nitro-pirazol 50 ml metanolos oldatát 5,75 g, 33,8 mmol ezüst-nitráttal kezeljük, és az elegyet 2 óra hosszat melegítjük visszaforolyató hűtő alatt. A lehűtött reakcióeleget leszűrjük, a szűrletet vákuumban bepároljuk. A maradékot 100 ml etil-acetáttal és 50 ml vízzel kirázzuk, és a vizes fázist további 50 ml etil-acetáttal extraháljuk. A szerves extraktumokat egyesítjük, magnézium-szulfát felett száritjuk, vákuumban bepároljuk. Szilikagélen

25 kromatografáljuk, díklór-metán és metanol 97:3 arányú elegyével eluáljuk, és a cím szerinti pirazolt 1,6 g, 40% fehér, szilárd anyag formájában kapjuk.
A szerves extraktumokat egyesítjük, magnézium-szulfát felett száritjuk, vákuumban bepároljuk. Szilikagélen kromatografáljuk, díklór-metán és metanol 97:3 arányú elegyével eluáljuk, és a cím szerinti pirazolt 1,6 g, 40% fehér, szilárd anyag formájában kapjuk.
Olvadáspont: 59–63 °C.

30 Elemanalízis a $C_6H_8ClN_3O_3$ képletre számítva:
számított: C%=35,05, H%=3,92, N%=20,44;
talált: C%=34,65, H%=3,83, N%=20,05.

44. példa

5-Ciano-3-metoxi-metil-1-metil-4-nitro-pirazol

40 205 mg, 1 mmol 5-klór-3-metoxi-metil-1-metil-4-nitro-pirazol, 130 mg, 2 mmol kálium-cianid és 10 mg 18-korona-6 2 ml acetonitriles oldatát egész éjjel visszaforolyató hűtő alatt melegítjük. Az oldószert vákuumban lepároljuk, és a maradékot 20 ml etil-acetáttal és 20 ml vízzel kirázzuk. A szerves fázist elválasztjuk, magnézium-szulfát felett száritjuk és vákuumban bepároljuk, majd a maradékot szilikagélen kromatografáljuk etil-acetát és pentán 1:1 arányú elegyével eluálva. A nyersterméket éterrel eldörzsölve 38 mg, 19% sárga, szilárd

45 anyagot kapunk, amely 48–50 °C hőmérsékleten olvad.
Elemanalízis a $C_6H_8N_4O_3$ képletre számítva:
számított: C%=42,86, H%=4,11, N%=28,56;
talált: C%=42,89, H%=4,15, N%=28,78.

45. példa

4-Amino-5-ciano-3-metoxi-metil-1-metil-pirazol

A cím szerinti vegyületet az 5. példa szerint állítjuk elő 5-ciano-3-metoxi-metil-1-metil-4-nitro-pirazolból és 68% fehér színű, szilárd anyagot kapunk, amely 82–84 °C hőmérsékleten olvad.

Elemanalízis a C₇H₁₀N₄O képlete számítva:
számított: C%=50,59, H%=6,07, N%=33,72;
talált: C%=50,81, H%=6,13, N%=33,94.

46. példa

5-Ciano-4-(2-etoxi-benzamido)-3-metoxi-metil-1-metil-pirazol

A cím szerinti vegyületet a 6. példa szerint állítjuk elő 4-amino-5-ciano-3-metoxi-metil-1-metil-pirazolból, és 61%-os termeléssel fehér, szilárd anyag formájában kapjuk.

Olvadáspont: 103–105 °C.

Elemanalízis a C₁₆H₁₈N₄O₃ képlete számítva: A számított: C%=61,13, H%=5,77, N%=17,83; talált: C%=61,21, H%=5,98, N%=17,80.

47. példa

5-(2-Etoxi-fenil)-3-metoxi-metil-1-metil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-on

A cím szerinti vegyületet a 7. példa szerint állítjuk elő 5-ciano-4-(2-etoxi-benzamido)-3-metoxi-metil-1-metil-pirazolból az 5-primer amid-származék in situ képzésével, és 38%-os termeléssel fehér, szilárd anyagot kapunk, amely 160–161 °C-on olvad.

Elemanalízis a C₁₆H₁₈N₄O₃ képlete számítva:
számított: C%=61,13, H%=5,77, N%=17,83;
talált: C%=61,35, H%=5,75, N%=17,98.

48. példa

3-Metoxi-metil-1-metil-5-[5-(4-metil-piperazino-szulfonil)-2-etoxi-fenil]-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-on és *3-hidroxi-metil-1-metil-[5-(4-metil-piperazino-szulfonil)-2-etoxi-fenil]-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-on*

470 mg, 1,50 mmol 5-(2-etoxi-fenil)-3-metoxi-metil-1-metil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-on 3 ml klór-szulfonsavban oldunk 0 °C hőmérsékleten. Az oldatot 2 óra hosszat keverjük szobahőmérsékleten, majd óvatosan hozzáadjuk 50 ml jeges vízhez. A kaptott oldatot telített nátrium-karbonát-oldattal semlegítjük, majd 2×50 ml diklór-metán és metanol 20:1 arányú elegyével extraháljuk. Az egyesített szerves extraktumokat vákuumban belpároljuk, a maradékot feloldjuk 5 ml etanolban, és az oldatot 450 mg, 4,5 mmol N-metil-piperazinnal kezeljük. 1 óra múlva szobahőmérsékleten az oldószert vákuumban lepároljuk, és a maradékot szilikagélen kromatográffáljuk, diklór-metán, metanol és vizes ammonium-hidroxid-oldat 90:10:1 térfogatának elegyével elutáljuk. A metoxi-metil-származék nyerterméket etil-acetáttal eldörzsölve a cím szerinti vegyületet fehér, szilárd anyag formájában kapjuk 49 mg mennyiségen, 7%-os termeléssel.

Olvadáspont: 198–199 °C.

Elemanalízis a C₂₁H₂₈N₆O₅S képlete számítva:

számított: C%=52,93, H%=5,92, N%=17,64;
talált: C%=52,94, H%=6,04, N%=17,67.

A kromatográfia és az etil-acetát és metanol elegyéből történő kristályosítás után izolálunk 3-hidroxi-metil-1-metil-5-[5-(4-metil-piperazino-szulfonil)-2-etoxi-fenil]-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-on

(48a jelű vegyület) is fehér, szilárd anyag formájában 51 mg mennyiségen, 7%-os termeléssel. Olvadáspont: 209–210 °C.

Elemanalízis a C₂₀H₂₆N₆O₅S képlete számítva:
számított: C%=51,94, H%=5,67, N%=18,17;
talált: C%=51,94, H%=5,77, N%=18,05.

49. példa

1-Etil-3-n-propil-pirazol-5-karbonsav-etyl-észter

Ezt a pirazolt 3-n-propil-pirazol-5-karbonsav-etyl-észterből és dietil-szulfátból állítjuk elő az 1. példa szerint színtelen olaj formájában, 72%-os termeléssel. R_f=0,5 (szilícium-dioxid; etil-acetát, hexán: 1:1).

50. példa

1-Etil-3-n-propil-pirazol-5-karbonsav

Ezt a karbonsavat 1-ethyl-3-n-propil-pirazol-5-karbonsav-etyl-észterből kapjuk a 2. példa szerint halványbarna szilárd anyag formájában, 89%-os kitermeléssel.

Olvadáspont: 73–77 °C.

Elemanalízis a C₉H₁₄N₂O₂ képlete számítva:

számított: C%=59,32, H%=7,74, N%=15,37;
talált: C%=58,62, H%=7,69, N%=15,23.

51. példa

1-Etil-4-nitro-3-n-propil-pirazol-5-karbonsav

A cím szerinti vegyület 1-ethyl-3-n-propil-pirazol-5-karbonsavból kapjuk a 3. példa szerint színtelen, szilárd anyag formájában, 96%-os kitermeléssel.

Olvadáspont: 120–123 °C.

Elemanalízis a C₉H₁₃N₃O₄ képlete számítva:

számított: C%=47,57, H%=5,77, N%=18,49;
talált: C%=47,61, H%=5,81, N%=18,54.

52. példa

1-Etil-4-nitro-3-n-propil-pirazol-5-karboxamid

A cím szerinti amidot 1-ethyl-4-nitro-3-n-propil-pirazol-5-karboxamidból kapjuk a 4. példa szerint fehér, szilárd anyag formájában 86%-os kitermeléssel.

Olvadáspont: 119–120 °C.

Elemanalízis a C₉H₁₄N₄O₃ képlete számítva:

számított: C%=47,78, H%=6,24, N%=24,77;
talált: C%=47,38, H%=6,18, N%=24,34.

53. példa

4-Amino-1-ethyl-3-n-propil-pirazol-5-karboxamid

A cím szerinti vegyületet 1-ethyl-4-nitro-3-n-propil-pirazol-5-karboxamidból kapjuk az 5. példa szerint fehér szilárd anyag formájában 100%-os termeléssel.

Olvadáspont: 93–97 °C.

Elemanalízis a C₉H₁₆N₄O képlete számítva:

számított: C%=55,08, H%=8,22, N%=28,55;
talált: C%=55,17, H%=8,34, N%=28,93.

54. példa

4-(2-Etoxi-benzamido)-1-ethyl-3-n-propil-pirazol-5-karboxamid

A cím szerinti amidot 4-amino-1-ethyl-3-n-propil-pirazol-5-karboxamidból és 2-etoxi-benzoil-kloridból kap-

juke a 6. példa szerint, szilárd, színtelen anyag formájában 73%-os termeléssel.

Olvadáspont: 139–141 °C.

Elemanalízis a C₁₈H₂₄N₄O₃ képlete számítva: számított: C% = 62,77, H% = 7,02, N% = 16,27; talált: C% = 63,03, H% = 7,15, N% = 16,50.

55. példa

5-(2-Etoxi-fenil)-1-etil-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-on

A cím szerinti vegyületet 4-(2-ethoxy-benzamido)-1-etil-3-n-propil-pirazolo-5-karboxamidból kapjuk a 7. példa szerint színtelen, szilárd anyag formájában 46%-os termeléssel.

Olvadáspont: 112–114 °C.

Elemanalízis a C₁₈H₂₂N₄O₂ képlete számítva: számított: C% = 66,23, H% = 6,79, N% = 17,17; talált: C% = 66,59, H% = 6,85, N% = 17,26.

56. példa

5-(5-Klór-szulfonil-2-ethoxy-fenil)-1-etil-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-on

A cím szerinti vegyületet 5-(2-ethoxy-fenil)-1-etil-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-onból kapjuk a 8. példa szerint, és 86%-os termeléssel metilén-klorid-szolvát formájában állítjuk elő. Olvadáspont: 170–172 °C.

Elemanalízis a C₁₈H₂₁ClN₄O₄S · 1/6 CH₂Cl₂ képlete számítva:

számított: C% = 49,70, H% = 4,90, N% = 12,77; talált: C% = 49,82, H% = 4,84, N% = 12,77.

57. példa

5-[2-Etoxi-5-(4-metil-piperazino-szulfonil)-fenil]-1-etil-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-on

A cím szerinti szulfonamidot 5-(5-klór-szulfonil-2-ethoxy-fenil)-1-etil-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-onból és N-metil-piperazinból kapjuk a 9. példa szerint színtelen, szilárd anyag formájában 43%-os termeléssel.

Olvadáspont: 160–162 °C.

Elemanalízis a C₂₃H₃₂N₆O₄S képlete számítva:

számított: C% = 56,54, H% = 6,60, N% = 17,20; talált: C% = 57,24, H% = 6,17, N% = 16,83.

R_f = 0,35 (szilícium-dioxid; diklór-metán:metanol = 9:1).

58. példa

5-[2-Etoxi-5-[1-(2-hidroxi-etil)-piperazino-szulfonil]-fenil]-1-etil-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-on

A cím szerinti szulfonamidot 5-(5-klór-szulfonil-2-ethoxy-fenil)-1-etil-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-onból és N-(2-hidroxi-etil)-piperazinból kapjuk a 9. példa szerint színtelen, szilárd anyag formájában 88%-os termeléssel.

Olvadáspont: 191–193 °C.

Elemanalízis a C₂₄H₃₄N₆O₅S képlete számítva:

számított: C% = 55,58, H% = 6,61, N% = 16,20; talált: C% = 55,74, H% = 6,55, N% = 15,78.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. (I) általános képletű pirazolo-pirimidonok – ahol R¹ jelentése hidrogénatom, 1–3 szénatomos alkilcsoport,
- 5 R² jelentése adott esetben hidroxil-, 1–3 szénatomos alkoxicsoporttal szubsztituált 1–6 szénatomos alkilcsoport,
- 10 R³ jelentése 1–6 szénatomos alkil-, 3–6 szénatomos alkenilcsoport,
- 15 R⁴ gyűrű a nitrogénatommal együtt, melyen keresztül kapcsolódik, pirrolidino-, piperidino-, morfolino- vagy 4-N-(R⁶)-piperazino-gyűrű,
- 20 R⁵ jelentése hidrogénatom, NR⁷R⁸ vagy CONR⁷R⁸ általános képletű csoport,
- 25 R⁶ jelentése hidrogénatom, 1–6 szénatomos alkil-, hidroxi-(2–6 szénatomos alkil)-csoport, CSNR⁷R⁸ vagy C(NH)NR⁷R⁸ csoport;
- 30 R⁷ és R⁸ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1–4 szénatomos alkilcsoport,
- 35 R⁹ gyűrű a nitrogénatommal együtt, melyen keresztül kapcsolódik, pirrolidino-, piperidino-, morfolino- vagy 4-N-(R⁶)-piperazino-gyűrű,
- 40 R¹⁰ jelentése hidrogénatom, NR⁷R⁸ vagy CONR⁷R⁸ általános képletű csoport,
- 45 R¹¹ jelentése hidrogénatom, 1–6 szénatomos alkil-, hidroxi-(2–6 szénatomos alkil)-csoport, CSNR⁷R⁸ vagy C(NH)NR⁷R⁸ csoport;
- 50 R⁷ és R⁸ egymástól függetlenül hidrogénatom, 1–4 szénatomos alkilcsoport –
- 40 és gyógyászatilag elfogadható sóik előállítására, azzal jellemzve, hogy a) egy (II) általános képletű vegyületet – ahol R¹, R², R³ jelentése a fenti és Y jelentése klór-, bróm- vagy fluoratom – egy (III) általános képletű vegyüettel – ahol R⁴, R⁵ jelentése a fenti – reágáltatunk, és kívánt esetben a kapott terméket gyógyászatilag elfogadható sóvá alakítjuk, vagy b) egy (I') általános képletű fenolt – a képletben R¹, R², R⁴ és R⁵ jelentése a fenti – O-alkilezünk, és a kapott terméket kívánt esetben gyógyászatilag elfogadható sóvá alakítjuk.
- 55 3. A 2. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol R¹ jelentése hidrogénatom, metil- vagy etilcsoport, R² jelentése adott esetben hidroxil- vagy metoxicsoporttal szubsztituált 1–3 szénatomos alkilcsoport vagy allylcsoport, R⁴ gyűrű a nitrogénatommal együtt, melyen keresztül kapcsolódik, piperidino- vagy 4-N-(R⁶)-piperazino-gyűrű, R⁵ jelentése hidrogénatom, NR⁷R⁸ vagy CONR⁷R⁸; R⁶ jelentése hidrogénatom, 1–3 szénatomos alkil- vagy hidroxi-(2–3 szénatomos

alkil)-csoport, CSNR⁷R⁸ vagy C(NH)NR⁷R⁸; és R⁷ és R⁸ egymástól függetlenül hidrogénatom vagy metilcsoport, *azzal jellemzve*, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat reagáltatjuk.

4. A 3. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol R¹ jelentése metilcsoport, R² jelentése n-propil-csoport; R³ jelentése etil-, n-propil- vagy allylcsoport, R⁴ gyűrű a nitrogénotommal együtt, melyen keresztül kapcsolódik, 4-N-(R⁶)-piperazino-gyűrű, R⁵ jelentése hidrogénatom; R⁶ jelentése hidrogénatom, 1–3 szénatomsos alkil- vagy 2-hidroxi-etilcsoport, *azzal jellemzve*, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat reagáltatjuk.

5. A 4. igénypont szerinti eljárás

5-[2-allil-oxi-5-(4-metil-piperazino-szulfonil)-fenil]-1-metil-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-on;

5-[2-ethoxy-5-(piperazino-szulfonil)-fenil]-1-metil-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-on;

5-[2-ethoxy-5-(4-metil-piperazino-szulfonil)-fenil]-1-metil-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-on;

5-[2-ethoxy-5-[4-(2-propil)-piperazino-szulfonil]-fenil]-1-metil-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-on;

5-[2-ethoxy-5-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazino-szulfonil]-fenil]-1-metil-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-on;

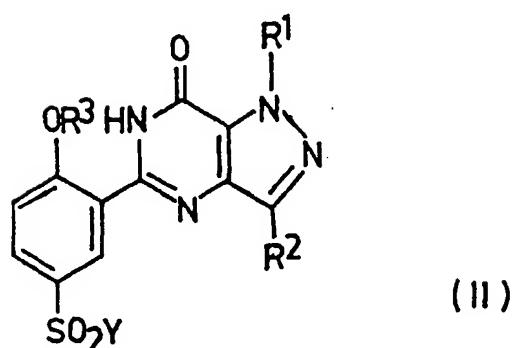
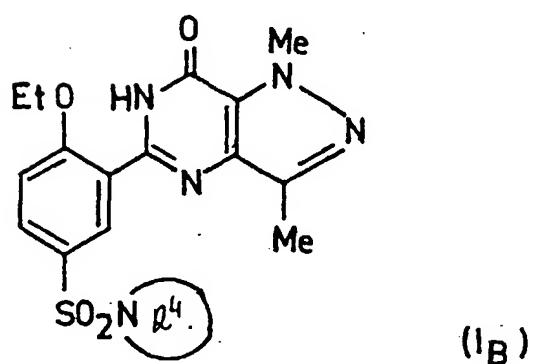
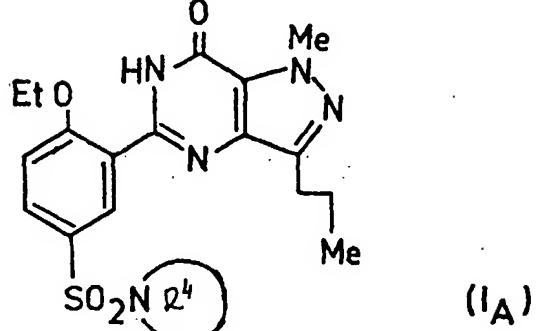
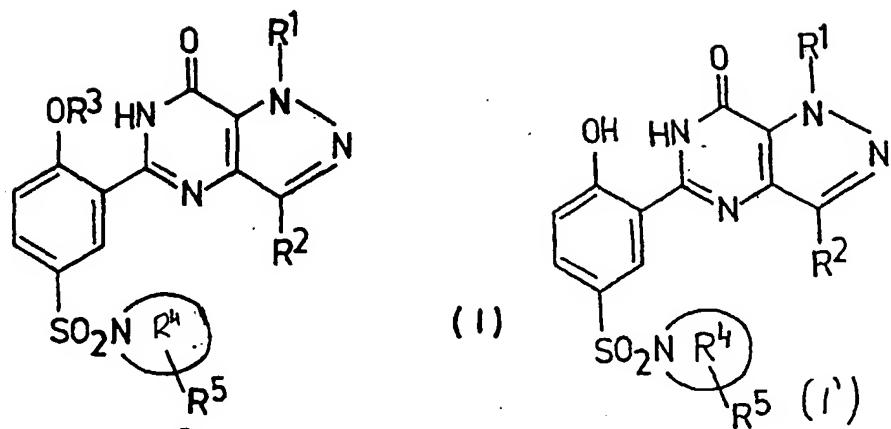
5-[5-(piperazino-szulfonil)-2-n-propoxi-fenil]-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-on; és

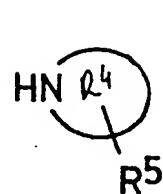
5-[5-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazino-szulfonil]-2-n-propoxi-fenil]-1-metil-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-on;

10 és gyógyászatilag elfogadható sóik előállítására, *azzal jellemzve*, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat reagáltatjuk.

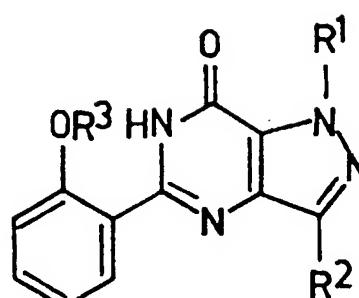
6. Eljárás gyógyszerkészítmények előállítására, *azzal jellemzve*, hogy hatóanyagként egy, a 2. igénypont szerint előállított (I) általános képletű vegyületet vagy gyógyászatilag elfogadható sóját – ahol R¹, R², R³, R⁴, R⁵ jelentése a 2. igénypontban megadott – gyógyászatilag elfogadható hordozókkal összekeverünk és gyógyszerkészítményé alakítunk.

15 7. Gyógyszerkészítmény, amely hatóanyagként egy, az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületet vagy gyógyászatilag elfogadható sóját tartalmazza.

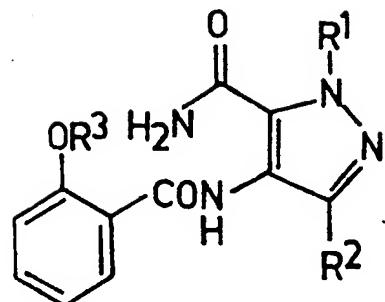




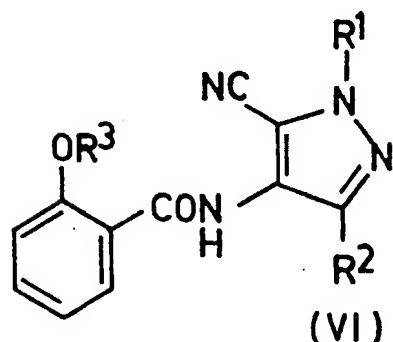
(III)



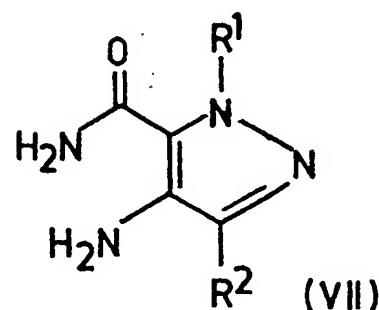
(IV)



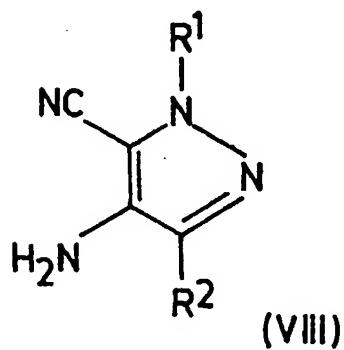
(V)



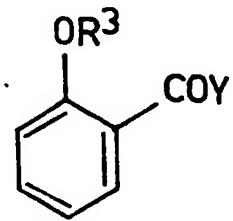
(VI)



(VII)



(VIII)



(IX)